

Análisis del origen y evolución de las infecciones respiratorias agudas de etiología viral en la población adulta, temporada 2015-2016

Analysis of the origin and evolution of acute respiratory infections of viral etiology in the adult population, 2015-2016 season

**Jordi Reina¹, Cristina Taboada¹, Joan Vidal², Melchor Riera³,
Javier Murillas³, José Ignacio Ayestarán⁴**

1. Unidad de Virología, Servicio de Microbiología. 2. Servicio de Urgencias.
3. Sección de Enfermedades Infecciosas. 4. Unidad de Cuidados Intensivos.
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Jordi Reina

Unidad de Virología, Servicio de Microbiología

Hospital Universitario Son Espases

Carretera de Valldemossa, 79. 07010 - Palma de Mallorca

E-mail: jorge.reina@ssib.es

Recibido: 18 - X - 2016

Aceptado: 16 - I - 2017

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.32.01.20

Resumen

Introducción: Es importante conocer la procedencia y evolución de las infecciones respiratorias agudas (IRA) en la población adulta y establecer lo antes posible el diagnóstico etiológico viral de las mismas, con el fin de determinar las áreas de sobrecarga de trabajo.

Pacientes y método: Se ha estudiado prospectivamente la procedencia y la evolución temporal de todos los pacientes adultos con sospecha clínica de IRA durante el período comprendido entre el 1 de Noviembre de 2015 y el 31 de Marzo de 2016. El hospital se ha dividido en tres áreas básicas: urgencias hospitalización y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La detección viral realizó con una técnica de amplificación genómica molecular tipo RT-PCR.

Resultados: Se han analizado 1265 muestras respiratorias; 726 (57.4%) fueron consideradas negativas y 539 (42.6%) positivas. En el mes de noviembre se procesaron 97 muestras (7.6%), en diciembre 123 (9.7%), en enero 265 (20.9%), en febrero 347 (27.4%) y en marzo 433 (34.2%). Los pacientes estudiados se distribuyeron al final del estudio de la siguiente forma: 457 (36.1%) de urgencias, 721 (56.9%) hospitalizados y 87 (6.8%) estaban en la UCI. Los virus gripales A y B representaron globalmente el 47.6% de todos los virus detectados (33.5% gripe A y 14.1% gripe B); también fueron los principales virus detectados en cada una de las áreas, 60.6% en urgencias, 36.9% en hospitalizados y 45.9% en la UCI. El rinovirus fue el segundo virus con mayor porcentaje de detección (21.5% de todos los casos). El tercer virus fue el virus respiratorio sincitial (VRS) con 69 casos (12.8%) (8.3% para el tipo A y 4.4% para el tipo B).

Conclusiones: Se ha observado un aumento progresivo y significativo del número de muestras respiratorias analizado desde el inicio del período invernal. La mayoría de pacientes con IRA son diagnosticados en urgencias y los principales virus implicados son los gripales y el rinovirus.

Palabras clave: Infecciones respiratorias agudas; adultos; virus gripales; rinovirus

Abstract

Introduction: It is important to know the origin and evolution of acute respiratory infections (ARI) in the adult population and to establish as soon as possible the viral etiologic diagnosis of the same, in order to determine areas of work overload.

Patients and method: We prospectively studied the origin and the evolution of all adult patients with clinically suspected IRA during the period from November 1, 2015 and March 31, 2016. The hospital has been divided into three basic areas: emergency hospitalization and intensive care unit (ICU). Viral detection was performed using a technique of molecular genomic amplification type RT-PCR.

Results: We analyzed 1265 respiratory specimens; 726 (57.4%) were considered negative and 539 (42.6%) positive. In the month of November 97 samples (7.6%) in December 123 (9.7%) in January 265 (20.9%) in February 347 (27.4%) and in March 433 (34.2%) were processed. The patients studied were distributed at the end of the study as follows: 457 (36.1%) emergency, 721 (56.9%) hospitalized and 87 (6.8%) were in the ICU. Influenza A and B virus globally accounted for 47.6% of all viruses detected (33.5% 14.1% influenza A and influenza B); It was also the main virus detected in each of the areas, 60.6% in the emergency department, 36.9% and 45.9% hospitalized in the ICU. Rhinovirus was the second highest percentage of virus detection (21.5% of all cases). The third virus was respiratory syncytial virus (RSV) with 69 cases (12.8%) (8.3% for type A and 4.4% for type B).

Conclusions: We observed a progressive and significant increase in the number of respiratory samples analyzed from the beginning of winter. Most patients with ARI are diagnosed in the emergency room and the main influenza virus are involved and rhinovirus.

Keywords: acute respiratory infections; adults; influenza viruses; rhinovirus

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRAs) de etiología viral son una patología que afecta a la población general. Sin embargo debido al comportamiento estacional de algunos virus (Virus Respiratorio Sincitial y virus gripales) se producen cada año epidemias asociadas a los meses invernales^{1,2}. Estas infecciones afectan preferentemente a la población infantil, sin embargo los adultos también presentan una elevada incidencia asociada a la circulación comunitaria de los principales virus respiratorios.

Este fenómeno epidemiológico determina un incremento muy importante en la llegada de pacientes adultos a las urgencias hospitalarias; el cuál se traduce en una necesidad de ingresos hospitalarios y generalmente un cierto colapso del sistema asistencial^{1,3}. Algunas de estas infecciones presentan una mayor morbilidad y mortalidad y precisan del ingreso del paciente en unidades de cuidados intensivos (UCIs). Debido a la posibilidad de la aparición de infecciones nosocomiales es imprescindible realizar el diagnóstico etiológico de las IRAs con el objetivo de establecer sistemas de control y vigilancia^{4,5}.

Por ello es muy importante conocer de forma prospectiva la procedencia (origen) y evolución a lo largo del tiempo de las IRAs en la población adulta y establecer lo antes posible el diagnóstico etiológico viral de las mismas, con el fin de determinar las áreas de sobrecarga de trabajo (demanda analítica) durante el período invernal y la rentabilidad de las muestras tomadas a estos pacientes en estas áreas sensibles.

Pacientes y métodos

Se ha estudiado prospectivamente la procedencia y la evolución temporal de todos los pacientes adultos (>15 años) con sospecha clínica de IRA durante el período comprendido entre el 1 de Noviembre de 2015 y el 31 de Marzo de 2016.

El hospital se ha dividido en tres áreas básicas: Urgencias (pacientes que acudían a esta área fueran o no ingresados posteriormente), Hospitalización (pacientes ingresados sin muestra positiva previa) y Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (ingresados en esta unidad sin muestra positiva previa).

Para su asignación a una determinada área hospitalaria sólo se ha considerado la positividad viral en la primera muestra respiratoria tomada al paciente. Por lo tanto sólo se ha considerado una sola muestra por paciente (la primera) positiva a un virus respiratorio. Es decir si el paciente fue atendido inicialmente en urgencias y la muestra fue negativa y posteriormente ingresó y si esta nueva muestra fue positiva se le consideró como de origen ingresado.

A todos los pacientes se les tomó un frotis faríngeo que fue remitido en un medio de transporte para virus. La detección viral se ha realizado mediante una técnica de amplificación genómica molecular tipo RT-PCR comercial que permite la detección simultánea y diferencia de 16 virus respiratorios diferentes (Alplex Respiratory Panel; Seegen, Corea del Sur)⁶.

Se ha considerado como positiva toda muestra que mostrara la presencia de algún virus respiratorio.

Resultados

A lo largo del estudio se han analizado 1.265 muestras respiratorias; de ellas 726 (57.4%) fueron consideradas negativas y 539 (42.6%) positivas a virus respiratorio. En el mes de noviembre se procesaron 97 muestras (7.6%), en diciembre 123 (9.7%), en enero 265 (20.9%), en febrero 347 (27.4%) y en marzo 433 (34.2%). En la **figura 1** se expone la evolución del número de pacientes a lo largo del período de estudio en las tres áreas hospitalarias. Los pacientes estudiados se distribuyeron, al final del estudio, de la siguiente forma: 457 (36.1%)

Figura 1: Evolución de la procedencia de los pacientes a lo largo del período de estudio.

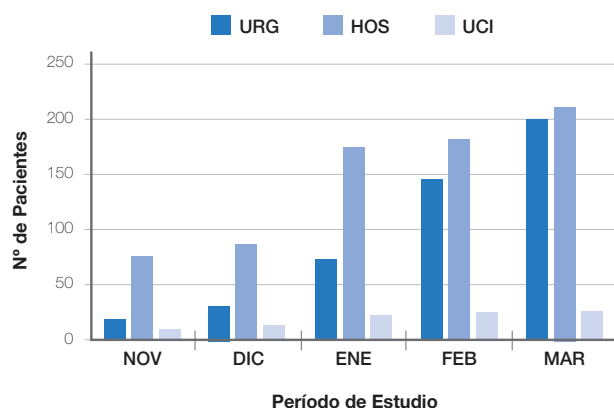


Figura 2: Evolución de los porcentajes de positividad viral detectados a lo largo del período de estudio.

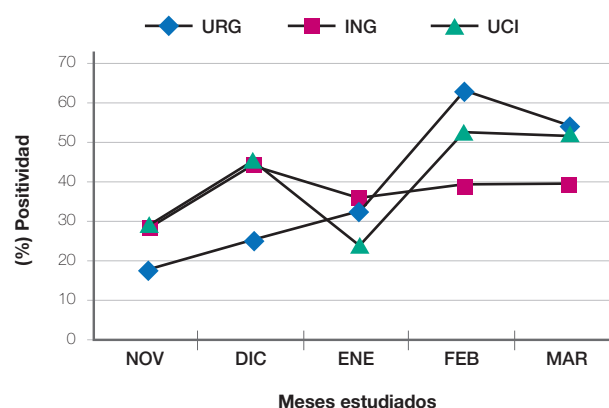
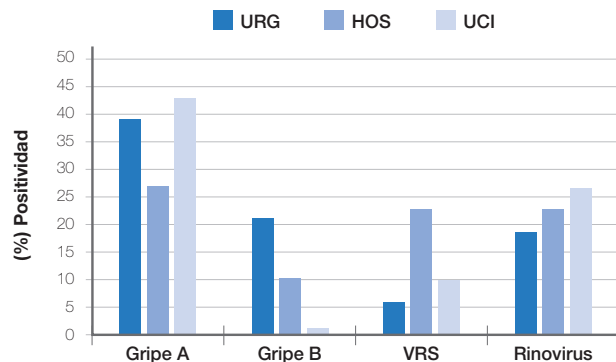
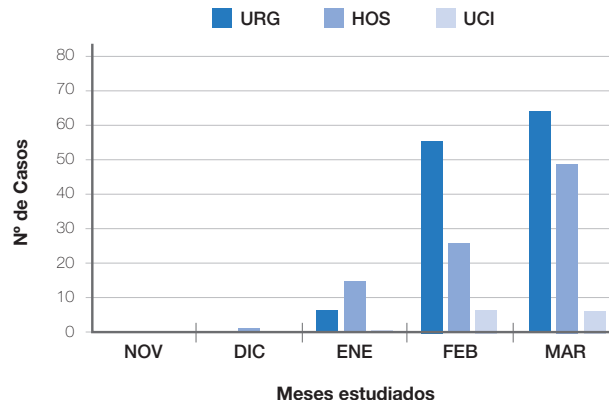


Figura 3: Porcentajes de positividad detectados en los principales virus respiratorios en cada una de las áreas analizadas.

fueron atendidos de urgencias, 721 (56.9%) estaban hospitalizados y 87 (6.8%) estaban en la UCI.

De los 539 pacientes con diagnóstico definitivo de IRA de etiología viral, 229 (42.4%) eran de urgencias, 273 (50.6%) estaban hospitalizados y 37 (6.8%) estaban en la UCI. En la **figura 2** se exponen los porcentajes de positividad viral detectados en los pacientes atendidos en las tres áreas hospitalarias a lo largo de los 5 meses del estudio. El pico máximo de positividad global se alcanzó en el mes de febrero con el 49.6% de todos los pacientes estudiados.

Desde el punto de vista etiológico se han podido detectar en los pacientes los 16 virus respiratorios distintos que permite la tecnología, aunque con porcentajes muy variables. En la **tabla I** se exponen todos los virus detectados en función de la procedencia original de los pacientes. El 50.7% de todos los pacientes con infección viral estaban hospitalizados en el momento del diagnóstico, el 42.5% en urgencias y el 6.8% en la UCI. En los pacientes hospitalizados se detectó el 100% de todos

Figura 4: Procedencia de los casos de gripe en cada área estudiada en función del mes analizado.

los virus estudiados; el porcentaje fue del 68.7% en urgencias y del 50% en la UCI.

En la **tabla II** se presentan los diferentes virus detectados agrupados por géneros y áreas. Los virus gripales A y B representaron globalmente el 47.6% de todos los virus detectados (33.5% gripe A y 14.1% gripe B); también fueron los principales virus detectados en cada una de las áreas, 60.6% en urgencias, 36.9% en hospitalizados y 45.9% en la UCI. En esta temporada circuló de forma mayoritaria el virus gripal A (H1N1)pdm09 entre la población. El rinovirus fue el segundo virus con mayor porcentaje de detección, alcanzando el 21.5% de todos los casos; oscilando entre el 18.7% de urgencias y el 27% de la UCI. El tercer virus en importancia fue el virus respiratorio sincitial (VRS) con 69 casos (12.8%) (8.3% para el tipo A y 4.4% para el tipo B). Destacan los 49 casos de infección por VRS (17.9%) detectados en pacientes hospitalizados.

Globalmente el 60.6% de todas las infecciones respiratorias detectadas en los pacientes que acudieron a urgen

Tabla I: Virus detectados en los pacientes según el área de procedencia.

	Urgencias	Hospital	UCI	Total
Gripe A	91	74	16	181
Rinovirus	43	63	10	116
Gripe B	48	27	1	76
VRS-B**	13	27	5	45
Coronavirus OC43	16	20	2	38
VRS-A**	2	22	0	24
Metapneumovirus	7	9	1	17
Adenovirus	2	6	0	8
Parainfluenza 4	3	4	1	8
Coronavirus 229E	0	6	0	6
Parainfluenza 3	3	3	0	6
Coronavirus NL63	0	5	1	6
Parainfluenza 1	0	3	0	3
Enterovirus	1	2	0	3
Parainfluenza 2	0	1	0	1
Bocavirus	0	1	0	1
	229 (42.5)*	273 (50.7)	37 (6.8)	539

*Porcentaje sobre el total de pacientes

**VRS-B: virus respiratorio sincitial tipo B

***VRS-A: virus respiratorio sincitial tipo A

Tabla II: Virus detectados en los pacientes según el área de procedencia.

	Urgencias	Hospital	UCI	Total
Gripe A	91 (39.7)*	74 (27.1)	16 (43.2)	181
Rinovirus	43 (18.7)	63 (23.0)	10 (27.0)	116
Gripe B	48 (20.9)	27 (9.8)	1	76
Coronavirus	16 (6.9)	31 (11.3)	3	50
VRS-B**	13 (5.6)	27 (9.8)	5	45
VRS-A***	2	22 (8.0)	0	24
Parainfluenza	6	11	1	18
Metapneumovirus	7	9	1	17
Adenovirus	2	6	0	8
Enterovirus	1	2	0	3
Bocavirus	0	1	0	1
	229 (42.5)	273 (50.7)	37 (6.8)	539

*Porcentaje respecto al total de positivos del área considerada

**VRS-B: virus respiratorio sincitial tipo B

***VRS-A: virus respiratorio sincitial tipo A

Tabla III:

Porcentajes de positividad frente a la gripe en diferentes servicios hospitalarios.

	Enero	Febrero	Marzo
MIR	47.1	31.1	74.1
NML	35.2	31.1	56.5
NEF	5.8	3.4	66.6
TRA	0	10.3	8.2
NEU	0	3.4	4.1
HEM	0	0	20.1
GIN	0	3.4	0

MIR: medicina interna-infecciosas; NML: neumología; NEF: nefrología; TRA: traumatología; NEU: neurología; HEM: hematología; GIN: ginecología.

cias estaban causadas por los virus gripales, el 59.9% de los hospitalizados por virus gripales (36.9%) y rinovirus (23%) y el 72.9% de los ingresados en la UCI por los virus gripales (45.9%) y Rinovirus (27%) (**Figura 3**).

Los casos de gripe presentaron una distribución variable en función de la localización hospitalaria (**Figura 4**). Así en enero el 30.7% de los casos procedían de urgencias, el 65.3% estaban hospitalizados y el 3.8% estaban en la UCI. En febrero las localizaciones fueron del 62.2%, 29.6% y 8.2%; y en marzo del 53.1%, 40.9% y 6% respectivamente. Los pacientes hospitalizados con gripe se distribuyeron en un número reducido de servicios, en el mes de enero el 47.1% de los pacientes ingresados en medicina interna-infecciosas presentaban gripe, porcentaje que alcanzó el 74.1% en marzo (**Tabla III**). Del mismo modo en neumología los porcentajes oscilaron entre el 35.2% y el 56.5%. Sólo se detectaron tres casos de gripe en embarazadas ingresadas.

Discusión

Las IRAs de etiología viral son una patología de elevada incidencia durante los meses invernales. Algunos virus sólo se presentan en esta época en forma de epidemias anuales, como es el caso de la gripe. Por otro lado, otros virus se pueden detectar a lo largo de todo el año pero presentan picos de mayor incidencia en estos meses (adenovirus, rinovirus)¹⁻⁴.

En general la sintomatología respiratoria de estos procesos es muy similar y difícilmente distinguible entre los diferentes virus. La gripe, por su expresión epidémica, quizás pueda presentar características clínicas diferenciales que permitan adelantar su diagnóstico⁷⁻⁹. A pesar de ello el diagnóstico definitivo de estos procesos patológicos debe basarse en las pruebas de laboratorio^{6,7,9}.

Debido al carácter epidémico de estas infecciones, en especial de la gripe, debería intentar conocerse el patrón epidemiológico de la misma en una determinada área geográfica para poder implementar los diferentes recursos sanitarios para hacerles frente. La llegada masiva de pacientes con IRA, o cuadros gripales, acostumbra

a colapsar las urgencias hospitalarias y posteriormente dificultar los ingresos hospitalarios^{1,2}.

En nuestro estudio prospectivo de 1.265 pacientes hemos podido comprobar como se produce un incremento significativo del número de pacientes que acuden al hospital con cuadros de IRA a partir de noviembre de cada temporada invernal. Así en este mes tan sólo se estudiaron el 7.6% de todos los pacientes atendidos, valor que alcanzó el 34.2% en marzo, pasando de 97 pacientes a 433 en este último mes.

Destaca que al final del estudio el 36.1% habían sido diagnosticados en urgencias, el 56.9% estando ya hospitalizados y el 6.8% cuando estaban ingresados en la UCI. El hecho de que la mayoría estuvieran hospitalizados en el momento del diagnóstico etiológico implica, inicialmente, o bien que no se les tomó ninguna muestra respiratoria en urgencias, dato que parece real ya que no consta en la historia clínica, o bien que la gravedad del cuadro respiratorio obligara al ingreso hospitalario y a realizar la toma de la muestra en este contexto. A favor de esta segunda probabilidad estaría el predominio del virus gripal A(H1N1)pdm09 en la temporada 2015-2016, que presenta una mayor morbilidad especialmente entre los adultos jóvenes¹⁰⁻¹³.

Globalmente hemos detectado un 42.6% de pacientes con una IRA de etiología viral, porcentaje muy semejante al comunicado por otros autores en adultos hospitalizados^{1,3,14,15}. Sin embargo y como era de esperar los porcentajes de positividad han ido aumentando a medida que avanzaba la epidemia gripal. Así en el mes de febrero, pico de mayor incidencia, los porcentajes de positividad en las tres áreas hospitalarias alcanzaron los valores mas elevados; en urgencias el 62.5% de los pacientes con IRA eran de causa viral, frente al 39.4% de los hospitalizados y el 52.2% de los ingresados en la UCI^{4,13,16}. Sin embargo los porcentajes detectados en la UCI deben ser interpretados con precaución dado que sólo se han estudiado 37 pacientes con positividad viral.

Tal y como se ha mencionado la inespecificidad clínica de las IRAs en los adultos determina la necesidad del diagnóstico etiológico. La técnica molecular utilizada ha permitido detectar 16 virus respiratorios distintos, que sólo han podido encontrarse en alguno de los pacientes hospitalizados⁶. En los pacientes que acudían a urgencias se ha detectado el 68.7% de todos estos virus. Sin embargo el verdadero impacto sanitario se centró en los virus gripales (60.6%), la epidemia causada por el virus gripal A (H1N1) pdm09 podría ser la responsable de este dato^{12,13}. Este tipo de virus afecta preferentemente a personas jóvenes sin patología previa y ancianos con enfermedades de base¹³. De todos ellos sólo el grupo con patología crónica cumple criterios de ingreso hospitalario, lo cual explica que sólo el 36.9% de los pacientes hospitalizados tuvieron gripe en el momento del diagnóstico viral^{4,12,13}.

El segundo virus con mayor incidencia diagnosticado en urgencias fue el rinovirus (18.7%), coincidiendo con otros estudios^{1,2,17}; este hecho confirma la inespecificidad clínica de las IRAs en el adulto^{17,18}. El rinovirus es un virus muy ubicuo que se presenta a lo largo de todo el año en cuadros respiratorios generalmente autolimitados; sin embargo su incidencia en los meses invernales es inferior al resto del año¹⁸. La irrupción de los virus gripales y del virus respiratorio sincitial, en los niños, desplazan epidemiológicamente al rinovirus como agente etiológico hacia meses más cálidos^{2,9}.

El análisis de los pacientes hospitalizados demuestra que el principal virus respiratorio responsable de su ingreso ha sido la gripe, ya que el 36.9% de estos pacientes presentaron esta infección (gripe A 27.1% y gripe B 9.8%). Es preciso señalar la menor morbilidad de la gripe ocasionada por el virus gripal tipo B ya que mientras el 20.9% de los pacientes que acudían a urgencias presentaban esta infección viral, sólo el 9.8% de los pacientes estaban ingresados por la misma. Los porcentajes de positividad frente a la gripe A y B observados en los tres meses de la epidemia muestran variaciones significativas en cada uno de los servicios hospitalarios. Al inicio de la epidemia los dos servicios con mayor ingreso por IRAs, medicina interna y neumología, presentaban un porcentaje de incidencia del 47.1% y 35.2% respectivamente. En el pico con mayor tasa gripal, marzo, los porcentajes ascendieron al 74.1% y 56.5% respectivamente. También destacan, este mismo mes, una incidencia del 66.6% en nefrología y un 20.1% en neurología, correspondiendo a pacientes sometidos a diálisis o trasplante renal. A lo largo del estudio se produjeron numerosos casos, probablemente de origen nosocomial, de modo que el número de servicios con pacientes con gripe alcanzó la docena. Además seis pacientes con ingresos traumatológicos programados ingresaron con cuadros gripales que se confirmaron en el momento de su hospitalización.

El rinovirus se ha constituido como el segundo virus respiratorio detectado en los pacientes hospitalizados con un 23% de los casos; la mayoría de ellos eran pacientes con patologías crónicas ingresados por exacerbación respiratoria de sus procesos previos^{12,17,18}. Debe mencionarse el brote de IRA causado por el virus respiratorio sincitial en adultos; detectándose un total de 69 casos (12.8% sobre total de positivos), de ellos 15 (21.7%) se diagnosticaron en urgencias, 49 (71%) estando hospitalizados y 5 (7.3%) ingresados en la UCI. Las IRAs por el virus respiratorio sincitial eran hasta hace poco tiempo una entidad poco conocida debido fundamentalmente a la falta de un diagnóstico viral^{19,20}. Los estudios realizados en adultos demuestran su patogenicidad sobre pacientes con patología crónica, especialmente respiratoria y cardíaca, y la posibilidad de desarrollar cuadros de distress que determinen su ingreso en la UCI^{4,18}.

Los coronavirus han mostrado en este estudio ser uno de los grupos emergentes dentro de la etiología viral de las IRAs de los adultos²¹⁻²³. Se han detectado 50 casos (9.2%), correspondiendo 31 (62%) a pacientes hospitalizados, 16 (32%) a pacientes de urgencias y 3 (6%) a pacientes de la UCI. La patología respiratoria causada por los coronavirus es bastante inespecífica y con baja morbilidad, afectando preferentemente a adultos de más de 60 años fumadores y con patologías respiratorias crónicas^{5,21-23}.

Los principales virus detectados en la UCI, casi en exclusividad, han sido el virus gripal A (43.2%) y el rinovirus (27%), siendo entre ambos el 70.2% de todos los pacientes ingresados en esta unidad con infección viral grave. Estos datos son parecidos a los comunicados en otros estudios en los que se observa que la gripe es la principal causa de ingreso en la UCI en la época invernal^{4,13}. Sus características clínicas y su especial morbilidad en pacientes con patología crónica determinan una mayor gravedad que se caracteriza por desarrollar cuadros de neumonía, insuficiencia respiratoria y distress^{12,13}.

El análisis de la evolución de la positividad e ingresos en la UCI por infección respiratoria viral ha mostrado un ascenso progresivo, hasta alcanzar el 52% en los meses de febrero y marzo, asociado al incremento de la incidencia global de la gripe^{12,13}.

En resumen en este estudio prospectivo se ha observado un aumento progresivo y significativo del número de muestras respiratorias analizado desde el inicio del período invernal. La mayoría de pacientes con infección respiratoria son diagnosticados en urgencias y los principales virus implicados son los gripales y el rinovirus. El análisis del origen, procedencia y evolución de las infecciones respiratorias agudas en el ámbito hospitalario permite detectar la prevalencia y distribución de las cargas de trabajo, pudiendo adaptar los recursos a las áreas de mayor demanda.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yu X, Lu R, Wang Z, Zhu N, Wang W, Julian D et al. Etiology and clinical characterization of respiratory virus infections in adult patients attending an emergency department in Beijing. *PLoS ONE* 2012; 7(2):e32174.
2. Ren L, Gonzalez R, Wang Z, Xiang Z, Wang Y, Zhu T et al. Prevalence of human respiratory viruses in adults with acute respiratory tract infections in Beijing, 2005-2007. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1146-53.
3. Malhotra P, Luka A, McWilliams CS, Poeth KG, Schwartz R, Eifekey M et al. Clinical features of respiratory viral infections among inpatients at a major US tertiary care hospital. *South Med J* 2016; 109:481-6.
4. Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Megarbane B, Chappert JL et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. *Euro Surveill* 2015; 20(46), doi:10.2807/1560-7917.
5. Schnell D, Gits-Muselli M, Canel E, Lemiale V, Schlemmer B, Simon F et al. Burden of respiratory viruses in patients with acute respiratory failure. *J Med Virol* 2014; 86:1198-202.
6. Kim HK, Oh SH, Yun KA, Sung H, Kim MN. Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2013; 51:1137-1141.
7. Reina J, Rubio R, Iñigo A, Giménez J y Red Centinela de Vigilancia de la Gripe (RCVG) de Baleares. Análisis de la especificidad de la definición de caso en el diagnóstico clínico de la gripe. *Medicina Balear* 2015; 30:12-5.
8. Choi SH, Chung JW, Kim HR. Clinical relevance of multiple respiratory virus detection in adult patients with acute respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2015; 53:1172-7.
9. Rappo U, Schueltz AN, Jenkins SG, Calfee DP, Walsh TJ, Wells MT et al. Impact of early detection of respiratory viruses by multiplex PCR assay on clinical outcomes in adult patients. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2096-103.
10. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus and influenza virus in older adults. *J Infect Dis* 2012; 206:56-62.
11. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1427-36.
12. Cheng VC, To KK, Tse H, Hung IF, Yuen KY. Two years after pandemic influenza A/2009/H1N1: what have we learned?. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:223-63.
13. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20:242-6.
14. Asner SA, Science ME, Tran D, Smieja M, Merglen A, Mertz D. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 16(9):e99392.
15. Silva RC, Mendes S, Rojas MA, Amorim AR, Couceiro JN, Lupi O et al. Frequency of viral etiology in symptomatic adult upper respiratory tract infections. *Braz J Infect Dis* 2015; 19:30-5.
16. Loubet P, Samih-Lenzi N, Galtier F, Vanhems P, Loulergue P, Duval X et al. Factors associated with poor outcomes among adults hospitalized for influenza in France: a three-year prospective multicenter study. *J Clin Virol* 2016; 79:68-73.
17. Miller EK, Linder J, Kraft D, Johnson M, Lu P, Saville BR et al. Hospitalizations and outpatient visits for rhinovirus-associated respiratory illness in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:734-43.
18. Jacobs SE, Lamson DM, St. George K, Walsh TJ. Human rhinoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26:135-162.
19. Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, Williams JV, Talbot HK. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza and Other Res Dis* 2014; 8:347-52.
20. Reina J, Iñigo A, Rubio R, López-Causapé C. El virus respiratorio sincitial como causante de infecciones respiratorias agudas en el adulto ¿Una enfermedad emergente?. *Rev Clin Esp* 2015; 215:418-9.
21. Greenberg SB. Update on rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Resor Crit Care Med* 2011; 32:433-46.
22. Reina J, López-Causapé C, Busquets M, Morales C. Respiratory tract infections caused by human coronavirus (HCoV) in Balearic Islands, 2013. *Medicina Balear* 2014; 29:37-9.
23. Reina J, López-Causapé C, Rojo-Molinero E, Rubio R. Características de las infecciones respiratorias agudas causadas por los coronavirus OC43, NL63 y 229E. *Rev.Clin.Esp.* 2014; 214:499-504.